

# Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie leczenia ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu – stan wiedzy na 2008 rok

Treatment of acute and recurrent vulvovaginal candidiasis (VVC/rVVC) – state of art in 2008.

Expert Board of Polish Gynecological Society

Vulvovaginal infection is the most common cause of gynecological problems in sexually active women. Few years ago it was not considered as serious disease which may cause major health implications. Currently we are aware that it implies life worsening, temporal indisposition, postoperative complications and even life threatening sepsis in patients hospitalized in Intensive Care Units. Knowledge about pharmacological properties of drugs used in treatment vulvovaginal candidiasis allows for tailoring therapy to each patient. Fluconazole is modern and up to date option for treatment of VVC/rVVC. Short- and long-term therapeutic efficacy of fluconazole was confirmed in numerous high reliability clinical trials. Good tolerance, wide range of single therapeutic dose and high level of patient's acceptance gives the specialist powerful and efficient tool for management of VVC/rVVC.

Zespół ekspertów:

prof. dr hab. **Jan Kotarski**  
prof. dr hab. **Krzysztof Drews**  
prof. dr hab. **Romuald Maleszka**  
prof. dr hab. **Tomasz Rechberger**  
dr n. farm. **Jarosław Woroń**  
dr n. med. **Jacek Tomaszewski**

## Wstęp

Stany zapalne pochwy i sromu są najczęstszym powodem zgłoszenia się kobiety po poradę u ginekologa. Szacunkowe dane amerykańskie wskazują, że rocznie są one powodem ponad 10 milionów wizyt kobiet w placówkach służby zdrowia USA i ponad 500 milionów konsultacji globalnie. Tylko w USA w 1990 roku przepisano z powodu infekcji pochwy 13 milionów recept, co obciążało budżet tego kraju kwotą ponad 1 miliarda dolarów [55].

Jeszcze stosunkowo niedawno przeważał pogląd, że zakażenia pochwy są uciążliwą ale raczej błahą przypadłością i nie pociągają za sobą poważniejszych implikacji zdrowotnych. Obecnie wiemy, że konsekwencje mogą być poważne – od pogorszenia jakości życia, czasowej niedyspozycji, poprzez powikłania infekcyjne po operacjach ginekologicznych a nawet stany zagrożenia życia w przypadku sepsy u pacjentek hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej [10].

## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu (*VulvoVaginalCandidiasis* – VVC) jest po waginozie bakteryjnej drugą co do częstości występowania nieprawidłowością związaną z zaburzeniem biocenozy pochwy u kobiet [64].

Większość kobiet doświadczy co najmniej jednego objawowego epizodu VVC w ciągu życia a 40-50% będzie leczona z tego powodu więcej niż dwa razy [12, 20, 21, 34, 46].

U 5-8% kobiet zostanie rozpoznana nawrotowa postać schorzenia (*recurrent VVC* – rVVC). Bezobjawowe nosicielstwo drożdżaków dotyczy 10-20% (od 5 do 80 procent) populacji kobiet będących w okresie rozrodczym i nawet do 40% u kobiet w ciąży [11, 32, 46, 55].

Większość infekcji grzybiczych sromu i pochwy wywoływana jest przez drożdżaki z gatunku *Candida albicans* (*C. albicans*). Zidentyfikowano około 200 szczepów *C. albicans* zdolnych do kolonizacji narządu płciowego, zazwyczaj od strony przewodu pokarmowego. Drożdżaki z rodzaju *Candida* namnażają się w jelicie grubym i penetrują do pochwy od strony odbytnicy. Drożdżaki izolowane z wydzieliny pochwowej kobiet z VVC/rVVC są identyczne z tymi gatunkami, które identyfikuje się w jelicie grubym. Satelitarne kolonie *Candida* najczęściej zlokalizowane są w okolicy zwieracza odbytnicy i stanowią rezerwuuar dla nawrotów zakażenia drożdżakowego pochwy i sromu. Nie można jednak wykluczyć hipotezy, że kolonie grzybów z rodzaju *Candida* zlokalizowane w okolicy odbytu są wynikiem zanieczyszczenia tej części ciała przez wydostającą się z pochwy wydzielinę, bogatą w grzybnie różnych grzybów drożdżopodobnych. Z tego powodu wskazane jest leczenie strefy okołoodbytniczej lekami przeciwgrzybiczymi o działaniu miejscowym [1, 9, 26, 56].

*Candida albicans* jest grzybem dwupostaciowym. U pacjentek asymptomatycznych *Candida* występują w postaci blastoporów lub blastokonidii odpowiedzialnych za transmisję zakażenia. Transformacja *Candida* w kierunku patogennych postaci filamentowych (mycelialnych) związana jest z rozwojem inwazyjnej postaci schorzenia. Zdolność do transformacji w kierunku form inwazyjnych odpowiada za wirulencję poszczególnych gatunków rodzaju *Candida*. W porównaniu do blastokonidii, *pseudohyphae/hyphae* są bardziej agresywną formą biologiczną grzybów drożdżopodobnych z rodzaju *Candida* o wysokim stopniu powinowactwa, adhezji i inwazji w stosunku do komórek nabłonka pochwy. Gatunki rodzaju *Candida*, które utraciły zdolność do takiej przemiany nie są dla człowieka wirulentne. Transformacja w kierunku form inwazyjnych jest możliwa tylko w sytuacji, gdy ekosystem w którym znajduje się nieinwazyjna postać grzyba zmieni swój charakter na bardziej optymalny dla jego rozwoju. (11)

### Etjopatogeneza zakażenia drożdżakowego pochwy i sromu

Etjopatogeneza zakażenia VVC/rVVC ma charakter wieloczynnikowy. Rozwój infekcji drożdżakowej w obrębie pochwy i sromu jest wynikiem zaburzenia równowagi w złożonym ekosystemie biocenozy pochwy. Pod wpływem licznych czynników egzo- i endogennych ekosystem pochwy aktywnej seksualnie kobiety podlega krótkoterminowym fluktuacjom, zarówno ilościowym jak i jakościowym, które mogą predisponować do rozwoju zakażenia grzybiczego. (Tabela I).

Fakt, iż niezwykle rzadko VVC obserwuje się u dziewczynek oraz kobiet w okresie menopauzy wskazuje, że aktywność hormonalna gonady żeńskiej w okresie rozrodczym odgrywa istotną rolę w kolonizacji ścian pochwy przez dojrzałe grzybnie [44, 46, 50, 55, 64].

Dane wskazujące na związek pomiędzy częstością epizodów VVC/rVVC a stosowaną metodą regulacji poczęć są niejednoznaczne i często sprzeczne.

**Tabela I.** Czynniki predisponujące do rozwoju infekcji grzybiczej. [32, 44, 50, 55, 66].

• zmiany statusu hormonalnego organizmu (okres rozrodczy, cykl płciowy, ciąża, połóg, HTZ, DTA, glikokortykosteroidoterapia, tamoksifen, schorzenia endokrynologiczne np. niekontrolowana lub źle prowadzona cukrzyca, choroba Cushinga)
• błędy dietetyczne – nadmiar cukrów rafinowanych (słodycze, soki, jogurty)
• zaburzenia odporności (AIDS, sterydoterapia, immunosupresja)
• patologie w obrębie żeńskiego narządu płciowego (bakteryjne zapalenie pochwy)
• zabiegi chirurgiczne w obrębie narządu rodowego (stan po wycięciu macicy)
• nawyki higieniczne (irygacje, przesadna dbałość o higienę sromu, dobrze dopasowana nieprzewiewna bielizna z włókien syntetycznych)
• aktywność seksualna (wczesne rozpoczęcie współżycia, częste współżycie, ryzykowne zachowania seksualne, nowy partner seksualny w ciągu ostatnich 6 m-cy, współżycie w okresie miesiączki, seks oralno-genitalny, seks analny, DTA, IUD, diafragmy, spermicydy, lubrykanty)
• nieracjonalne stosowanie antybiotyków zwłaszcza u bezobjawowych nosicieli (zmniejszenie/wyparcie fakultatywnych pałeczek kwasu mlekowego z pochwy, brak ochronnego działania nadtlenu wodoru, bakteriocyn, promocja wzrostu <i>C. albicans</i> oraz <i>C. glabrata</i> w przewodzie pokarmowym i pochwie)
• wiek <40 roku życia
• czynniki genetyczne (rasa czarna, grupy krwi ABO-Lewis o fenotypie nie wydzielającym niektórych klas immunoglobulin)
• inne czynniki: niedobór żelaza, podrażnienia chemiczne, atopia, odczyny alergiczne i uczulenia na środki higieny osobistej, papier toaletowy, tampony i podpaski higieniczne

Pewna ilość źle zaprogramowanych badań wskazuje na związek pomiędzy stosowaniem doustnej tabletki antykoncepcyjnej a częstością infekcji *Candida albicans*. Ryzyko to jest większe w przypadku kobiet stosujących doustną tabletkę antykoncepcyjną (DTA) o wysokiej dawce etynyloestradiolu. Kobiety stosujące niskodawkowaną DTA miałyby być mniej narażone na infekcje drożdżakowe. Większość lekarzy jest przekonana o bezpośrednim związku pomiędzy stosowaniem złożonej antykoncepcji hormonalnej a częstszym występowaniem VVC/rVVC, co niekiedy może implikować niepotrzebne działania terapeutyczne. U kobiet stosujących metody barierowe, zwłaszcza w połączeniu ze środkami plemnikobójczymi, również zaobserwowano wzrost częstości infekcji drożdżakowych [1, 9]. Cetin i wsp. [9] badając częstość występowania VVC/rVVC odnotowali wyższy odsetek infekcji u aktywnych seksualnie pacjentek stosujących różne metody regulacji poczęć, zarówno hormonalne (57,5%), jak i naturalne, oparte na stosunku przerywanym (48,5%), barierowe (42,8%) czy związane z obecnością wkładki w jamie macicy (38,5%).

U kobiet po menopauzie grzybicze zapalenie sromu występuje trzykrotnie rzadziej niż w okresie reprodukcyjnym. Hormonalna terapia zastępcza oraz długotrwała terapia antyestrogenami może być przyczyną nasilenia epizodów VVC/rVVC u kobiet w okresie menopauzy i senium [49].



## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

W porównaniu do kobiet z zachowaną macicą u pacjentek po histerektomii częściej obserwuje się epizody nawrotowej postaci grzybicy, której czynnikami etiologicznymi są gatunki bardziej agresywne i odporne na leczenie farmakologiczne, odpowiednio dla *C. albicans* 21,7% vs 52,2%, *C. glabrata* 17,4% vs 8,3% a *C. albicans* i *C. stellioidea* 21,7% vs 24%. Aż 47,8% kobiet po histerektomii zgłosiło nawrót VVC/rVVC po 3 miesiącach od zakończenia terapii a po 6 miesiącach dolegliwości potwierdzono u 39,1% pacjentek (w grupie kontrolnej odpowiednio u 25% i 16,7% kobiet). Podanie flukonazolu w jednorazowej dawce przyniosło poprawę u 95,8% kobiet z objawami VVC/rVVC i zachowaną macicą i tylko u 17,4% pacjentek po wycięciu macicy.

Aż 43,5% kobiet po hysterektomii potrzebowało dwóch lub więcej kursów leczenia przeciwgrzybicznego w porównaniu do 25% kobiet z grupy kontrolnej. Ventolini i wsp. [66] tłumaczą ten fakt zdolnością macicy do produkcji immunoglobuliny klasy IgA, która wykazuje działanie ochronne w stosunku do służówki pochwy polegające na tworzeniu biofilmu uniemożliwiającego adhezję/inwazję filamentowych postaci *C. albicans*.

### Leczenie ostrego i nawrotowego drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

Wybór schematu terapeutycznego dla VVC/rVVC (leki doustne, dopochwowe, czas trwania terapii) zależy od indywidualnego wywiadu chorobowego pacjentki, rodzaju i stopnia nasilenia objawów chorobowych, częstości nawrotów schorzenia, wyników testów mikologicznych (preparaty bezpośrednie i/lub z użyciem 10% KOH, barwienie metodą Grama lub PAS, hodowle i typowanie mikopatogenów, ocena pH wydzieliny pochwowej), skuteczności i/lub objawów niepożądanych wcześniejszych terapii przeciwgrzybiczych, obecności ciąży, laktacji oraz preferencji pacjentki. Wykonanie hodowli należy rozważyć w każdym przypadku stwierdzenia objawów klinicznych zakażenia, niejednoznacznego wyniku badania mikroskopowego, a także w sytuacji, gdy identyfikacja przynależności gatunkowej patogenu ma szczególne znaczenie, na przykład u pacjentek wielokrotnie poddawanych uprzednio leczeniu przeciwgrzybicznemu (wiarygodność danych – IV; zalecenie stopnia C) [47]. (Tabela II).

Dokładna analiza uzyskanych danych pozwala wstępnie zakwalifikować pacjentkę do niepowikłanej lub powikłanej postaci VVC/rVVC. (Tabela II). Należy pamiętać, że prawie połowa kobiet, u których rozpoznano VVC/rVVC jedynie na podstawie objawów klinicznych, nie jest zainfekowana drożdżakami rodzaju *Candida* lub ma inne schorzenia.

Ze względu na wysoki odsetek bezobjawowego nosicielstwa (10-20%) pozytywny wynik oceny mikologicznej w kierunku obecności w wydzielinie pochwowej drożdżaków rodzaju *Candida* lub innych grzybów komensalnych, przy braku typowych dolegliwości związanych z zapaleniem, nie upoważnia do rozpoznania VVC/rVVC oraz wdrożenia leczenia [46, 50].

Okolo 10-20% kobiet z objawami zapalenia pochwy i sromu zostaje zakwalifikowana do powikłanej postaci VVC co wymaga od lekarza indywidualizacji schematu diagnostyczno-terapeutycznego. Nawracająca postać VVC, ze względu na wzrastającą częstość jej występowania, oporność drożdżaków, zwłaszcza grzybów innych niż gatunek *Candida albicans* (ok. 10-20% zakażeń), na konwencjonalne leki z grupy azoli oraz brak efektywnych schematów terapeutycznych a co za tym idzie możliwość wystąpienia wznowy w krótkim odstępie czasu od zakończenia leczenia, w dalszym ciągu stanowi istotny problem kliniczny. Za postać nawrotową uważa się czterokrotne przebycie VVC w ciągu roku, które może mieć związek z kuracją antybiotykami lub trzykrotnie epizody w ciągu roku niezwiązane z antybiotykoterapią.

Nawracające zapalenia grzybicze sromu i pochwy są na ogół spowodowane tym samym szczepem *Candida*, który odpowiadał za zakażenie pierwotne i jest identyfikowany u aktualnego partnera seksualnego. Ciężkie postaci rVVC (rozległy rumień sromu, podrażnienia, obrzęk, owrzodzenia, bolesne oraz trudno gojące się mikroszczeliny) są obciążone niską efektywnością postępowania terapeutycznego, zwłaszcza przy zastosowaniu krótkich schematów leczniczych [37, 38, 46].

### Leczenie drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

Skuteczna terapia VVC to, z klinicznego punktu widzenia, uzyskanie właściwej równowagi pomiędzy redukcją dokuczliwych objawów w obrębie zewnętrznych narządów płciowych, stopniem nasilenia działań niepożądanych generowanych przez zastosowane leki a szansą na całkowite wyleczenie lub jak najdłuższy okres braku nawrotu schorzenia. Leki przeciwgrzybicze do stosowania miejscowego nie dają powikłań systemowych, możliwe są natomiast podrażnienia lub pieczenie w miejscu aplikacji. Leki doustne okazjonalnie mogą odpowiadać za dyskomfort na tle dolegliwości gastrycznych (nudności, bóle brzucha) oraz powodować dolegliwości bólowe głowy.

Rzadko obserwuje się toksyczny efekt terapii systemowej VVC/rVVC na poziomie komórki wątrobowej, który manifestuje się zazwyczaj przejściowym podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych we krwi (wiarygodność danych – II; zalecenie stopnia B) [35, 47, 60].

Z tego względu istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych, bezpiecznych leków i schematów terapeutycznych leczenia VVC/rVVC, które charakteryzowałyby się wysokim potencjałem terapeutycznym dającym możliwie jak najdłuższy okres remisji uciążliwych dolegliwości miejscowych. (Tabela III).

Idealny lek przeciwgrzybiczy powinien być łatwy w użyciu, efektywny w jak najkrótszym schemacie terapeutycznym, szybko i trwale znosić uciążliwe dolegliwości związane z VVC, wykazywać działanie grzybobójcze, nie powodować działań niepożądanych zarówno miejscowych jak i systemowych, o wysokim profilu bezpieczeństwa w okresie ciąży i laktacji, efektywnie zapobiegać nawrotom schorzenia, nie powodować zmian w ekosystemie pochwy, wykazywać szerokie spektrum działania przeciwgrzybicznego oraz być tani. Oczywiście takiego leku przeciwgrzybicznego jak do tej pory nie znamy [50].

### Leczenie bezobjawowego nosicielstwa *C. albicans*

Leczenie bezobjawowych nosicieli *C. albicans* budzi wiele kontrowersji. Zdecydowana większość znawców tematu przychyliła się do opinii, by w takich wypadkach nie wdrażać leczenia przeciwgrzybicznego [55].

### Leczenie niepowikłanej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

Leczenie ostrego epizodu drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu polega na krótkotrwałym systemowym lub/i miejscowym stosowaniu leków o działaniu przeciwgrzybicznym. W terapii VVC najczęściej stosowane są leki z grupy azoli oraz antybiotyki polienowe. (Tabela).

Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Tabela II. Diagnostyka drożdżakowych zakażeń pochwy i sromu [2, 17, 50, 55].

	Dolegliwości kliniczne	Wykładniki przedmiotowe infekcji	Test z 10% KOH	Hodowla mikologiczna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>podrażnienie</li> <li>świąd</li> <li>pieczenie</li> <li>bolesność sromu</li> <li>upławy</li> <li>powierzchnowa dyspareunia</li> <li>objawy dyzuryczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rumień (<i>erythema</i>)</li> <li>pęknięcia i mikrowrządzenia</li> <li>grudkowata wysypka okolicy sromu</li> <li>upławy: wodniste, homogenne lub serowate o kwaśnym lub neutralnym zapachu</li> <li>wykwity satelitarne</li> <li>obrzęk sromu</li> </ul>		
	<p>Żaden z powyższych objawów przedmiotowych i podmiotowych nie jest swoisty dla VVC/rVVC. Rozpoznanie zakażenia wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego jest niewiarygodne. W 50% przypadków zapaleń ma etiopatogenezę inną niż VVC/rVVC np. odczyny uczuleniowe, bakteryjne zapalenie pochwy, rzęsistkowica (wiarygodność danych - II; zalecenie stopnia A).</p> <p>Przy liczbie grzybnii mniejszej niż <math>10^3</math> blastokonidii/ml wydzieliny pochwową potwierdzenie kolonizacji pochwy przez <i>C. albicans</i> badaniem mikroskopowym jest niemożliwe, podobnie jak bezpośrednia ocena w kierunku kolonizacji <i>C. glabrata</i>. W takich przypadkach diagnostyką opiera się na technikach genetycznych (PCR). Dotychczas nie są dostępne proste i tanie metody wykrywania antygenów <i>C. albicans</i> przy pomocy testów serologicznych. Inne testy: mikolinowy, API <i>Candidia</i>, API-1, API-20C, Auxcolor pozwalają na uzyskanie potwierdzenia zakażenia VVC/rVVC po 2-3 dniowym okresie diagnostyki.</p>			
<b>Drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu</b>				
• 70-80%	++	++	+	+
• 20-30%	++	++	-	
<b>Kolonizacja <i>Candida albicans</i></b>				
• ok. 90%	-	-	-	+
• ok. 10%	-	-	+	
<b>Postacie schorzenia</b>				
• bezobjawowa	-	±	±	
• minimalne objawy	+	±	±	+

W porównaniu do nystatyny, przeciwgrzybicze leki z grupy azoli, doustne lub miejscowe, charakteryzują się wyższą efektywnością w znoszeniu ostrych objawów chorobowych VVC. Schematy terapeutyczne oparte na lekach z grupy azoli (miejscowych i doustnych) pozwalają uzyskać u pacjentek, które ukończyły terapię, całkowitą remisję dolegliwości oraz 80-95% odsetek tzw. wyleczeń mikologicznych (negatywne wyniki hodowli w kierunku obecności grzybów). W tej samej grupie chorych wskaźnik wyleczeń w przypadku stosowania preparatów nystatyny oszacowano na 70-90% (wiarygodność danych – II; zalecenie stopnia A) [35].

Nie wykazano istotnych różnic dotyczących efektywności klinicznej w znoszeniu objawów VVC dostępnych leków z grupy azoli do stosowania miejscowego. W przypadku krótkich schematów terapeutycznych zasadą jest stosowanie postaci o wyższym stężeniu substancji aktywnej podawanej doustnie lub miejscowo do pochwy i/lub na srom. [50]

Doustne pochodne imidazolowe i triazolowe (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol) są skuteczne w leczeniu ostrych postaci VVC, jak również w zapobieganiu nawrotom infekcji. Flukonazol stanowi obecnie „złoty standard” w leczeniu kandydozy sromu i pochwy, ze względu na jego skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa, korzystną farmakokinetykę i prostotę podawania. Przegląd najważniejszych randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność schematów terapeutycznych opartych na flukonazolu oraz itrakonazolu przedstawiono w tabeli IV.

Korzystny profil farmakodynamiczny pozwala na podanie flukonazolu w jednej dawce dobowej, a uzyskane stężenie terapeutyczne utrzymuje się w tkankach docelowych przez okres 72 godzin. Flukonazol doskonale penetruje do tkanek narządu płciowego kobiety. Już po godzinie od podania leku stężenie flukonazolu w macicy wahało się pomiędzy 6,4 µg/g tkanki a 9,5 µg/g tkanki i było wyższe od obserwowanego w surowicy krwi, gdzie odnotowano koncentrację leku na poziomie 6,1 µg/ml.



## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Stężenie terapeutyczne flukonazolu ( $>0,5\mu\text{g/ml}$ ) w wydzielinie pochwowej utrzymuje się przez okres 72-96 godzin [10, 22, 29, 30]. Ketokonazol jest zazwyczaj podawany w dawce dobowej 400mg przez okres 5 dni.

Ze względu na silny wpływ hamujący ketokonazolu i itrakonazolu, oraz w znacznie mniejszym stopniu flukonazolu, na aktywność metaboliczną izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P450 (metabolizuje ponad 50% wszystkich leków używanych w farmakoterapii), doustne stosowanie wymienionych azoli może wiązać się ze wzrostem ryzyka niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi innymi lekami np. hormonalną antykoncepcją, której komponenta estrogenowa jest właśnie metabolizowana przy udziale tego izoenzymu.

W Tabeli V dokonano charakterystyki wybranych parametrów najczęściej stosowanych leków doustnych w terapii VVC/rVVC.

Dopochwowe zastosowanie pojedynczej dawki clotrimazolu, butokonazolu lub doustne podanie flukonazolu pozwala uzyskać stężenie terapeutyczne leku w tkankach pochwy nawet przez okres 5 dni [55].

Przegląd 17 badań klinicznych wskazuje na zbliżoną efektywność terapeutyczną i podobny odsetek wyleczeń mikologicznych po zastosowaniu pojedynczej doustnej dawki flukonazolu lub itrakonazolu oraz leków z grupy azoli stosowanych w schemacie wielodawkowej terapii miejscowej. Jedynie w kilku doniesieniach odnotowano nieznacznie wyższą skuteczność terapeutyczną leków podawanych doustnie. W przypadku leków stosowanych miejscowo pacjentki częściej zgłaszały pojawienie się dyskomfortu (pieczenie, podrażnienie) w miejscu aplikacji leku [50, 55].

O ile objawy chorobowe związane z leczeniem ostrego epizodu VVC ustąpiły nie jest wymagane badanie kontrolne pacjentki oraz powtórna ocena mikologiczna wydzieliny pochwowej w kierunku obecności grzybów z rodzaju *Candida*. Pacjentki powinny być poinformowane o konieczności badania kontrolnego w sytuacji, gdy dolegliwości nie ustąpiły pomimo zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego lub doszło do nawrotu VVC w okresie 2 miesięcy od wystąpienia ostrych objawów związanych z pierwotnym epizodem zapalenia drożdżakowego pochwy i sromu [14, 37, 38, 44, 46].

## Powikłana postać VVC

Powikłana postać VVC wymaga zazwyczaj zastosowania schematu leczniczego będącego kompromisem pomiędzy częstotnością nawrotów schorzenia, stopniem nasilenia i długością trwania objawów zapalenia, gatunkiem grzyba odpowiedzialnego za etiopatogenezę schorzenia a potencjalnymi efektami ubocznymi intensywnej terapii przeciwgrzybiczej. Wybór odpowiedniej postaci leku oraz odpowiedni czas terapii umożliwia uzyskanie długotrwałego sukcesu terapeutycznego. Pacjentki z wywiadem w kierunku ciężkiej postaci VVC źle odpowiadają na standardowe schematy lecznicze z użyciem miejscowych lub doustnych preparatów z grupy azoli. Odsetek wyleczeń klinicznych i mikologicznych można zwiększyć wydłużając do 10-14 dni standardowy 5-7 dniowy okres leczenia miejscowego lub zwiększając wielkość (do 200mg) i całkowitą liczbę dawek flukonazolu przyjmując lek dwu lub trzykrotnie w odstępach 72 godzin. (Tabela VI).

W ciężkiej postaci VVC przy rozległym stanie zapalnym sromu miejscowo podawane azole mogą nie przynieść poprawy a wręcz nasilić dolegliwości związane z pieczeniem okolicy zewnętrznym narządów płciowych. Podobnie preparaty doustne mogą okazać się niewystarczające do złagodzenia/zniesienia objawów pieczenia, świądu i podrażnienia sromu i krocza. Takie pacjentki będą prawdopodobnie wymagały leczenia wspomagającego z użyciem kremów zawierających słabe glikokortykosterydy lub azole ze sterydami np. Travocort (izokonazol, diflucortolon). Silnie działające glikokortykosterydy nie są zalecane w leczeniu ciężkiej postaci VVC ze względu na możliwość indukowania lub wręcz nasilenia dyskomfortu związanego z odczuciem pieczenia.

W przypadku konieczności stosowania miejscowego glikokortykosteroidów warto zwrócić uwagę na fakt, że powinny one być stosowane jak najkrócej, używane wyłącznie do czasu opanowania objawów: pieczenia, świądu i podrażnienia. W przypadkach opornych warto rozważyć stosowanie kremów/maści z nystatyną lub niasiadówki z dwuwęglanu sodowego.

Na rynku polskim brak jest leków zawierających wyłącznie nystatynę w postaci kremu. Dostępne są jedynie preparaty złożone, a podłoża stosowane aktualnie w recepturze aptecznej nie spełniają wymogów, którymi powinny cechować się nowoczesne bazy do leków dopochwowych (uwalnianie składnika czynnego, stopień dyspersji leku, etc, etc).

Tabela III. Wrażliwość *Candida spp.* na obecnie stosowane i eksperymentalne leki przeciwgrzybicze o działaniu systemowym [10].

<i>Candida species</i>	n	AMB		5FC		FLU		ITR		POS		VOR		AFG		CFG		MFG	
		50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %
<i>C. albicans</i>	733	0,06	0,25	0,13	1	0,25	2	0,06	0,5	0,03	0,13	0,03	0,06	0,03	0,03	0,5	0,5	0,03	0,03
<i>C. glabrata</i>	458	0,13	0,5	0,13	0,13	8	32	1	4	1	2	0,25	1	0,03	0,13	0,5	1	0,03	0,06
<i>C. parapsilosis</i>	391	0,13	0,5	0,13	0,13	1	2	0,13	0,25	0,03	0,13	0,03	0,06	2	2	2	2	1	2
<i>C. tropicalis</i>	307	0,13	0,5	0,13	0,5	0,5	16	0,13	1	0,06	1	0,06	2	0,03	0,13	0,5	1	0,03	0,06
<i>C. krusei</i>	50	0,25	0,5	4	32	32	>64	0,5	1	0,25	0,5	0,5	1	0,06	0,13	1	2	0,13	0,25
<i>C. lusitanae</i>	20	0,13	0,5	0,13	0,13	0,5	2	0,06	0,25	0,03	0,13	0,03	0,06	0,06	0,25	1	2	0,06	2
<i>C. dubliniensis</i>	18	0,03	0,13	0,13	0,13	0,13	0,5	0,03	0,06	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03	0,06	0,5	0,5	0,03	0,03

Minimalne stężenie hamujące (MIC) wyrażono w  $\mu\text{g/ml}$ ; AMB: Amfoterycyna B; 5FC: Flucytozyna; FLU: Flukonazol; ITR: Itrakonazol; POS: Posakonazol; VOR: Vorikonazol; AFG: Anidulafungina; CFG: Kaspofungina; MFG: Mikafungina



Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

**Tabela IV.** Flukonazol vs itraconazol w systemowym leczeniu pacjentek z objawami drożdżakowego zapalenia pochwy i/lub sromu – metaanaliza najważniejszych randomizowanych badań klinicznych [13, 16, 18, 29, 34, 36, 69].

Piśmiennictwo	Liczba pacjentek włączonych do badania (n)	Ocena mikologiczna próbek wydzieliny pochwowej	Zastosowane schematy lecznicze/liczba pacjentek które ukończyły badanie w badanej grupie (n)	Okres obserwacji po zakończeniu badania (dni)
Ferahbas i wsp. 2006	n=30	<i>Candida albicans</i> - 80% <i>Candida non-albicans</i> – 13% <i>Saccharomyces cerevisiae</i> - 7%	Fluconazol 150mg p.o. jednorazowo; (n=15) lub Itraconazol 2x200mg p.o./7 dni; (n=10)	28
Costa i wsp. 2004	n=106	<i>Candida albicans</i> - 89% <i>Candida non-albicans</i> – 11%	Fluconazol 150mg p.o. jednorazowo; (n=38) lub Itraconazol 2x200mg p.o./1 dzień; (n=42)	14
De Punzio i wsp. 2003	n=86	<i>Candida albicans</i> - 97% <i>Candida non-albicans</i> – 3%	Fluconazol 150mg p.o. jednorazowo; (n=38) lub Itraconazol 1x200 mg p.o./3 dni; (n=32)	21
Mikamo i wsp. 1998	n=100	Brak danych	Fluconazol 150mg p.o. jednorazowo; (n=50) lub Itraconazol 1x200mg p.o./3 dni; (n=50)	60
Woolley i Higin; 1995	n=147	Brak danych	Fluconazol 150mg p.o. jednorazowo; (n=72) lub Itraconazol 2x200mg p.o./1 dzień; (n=75)	10
Rees i Phillips; 1992	n=623	Brak danych	Fluconazol 150mg p.o. jednorazowo (n=198) lub Itraconazol 2x200mg p.o./1 dzień; (n=186)	50
<p>Podsumowanie analizy:</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic dotyczących efektywności terapeutycznej badanych leków w leczeniu drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu. Odsetek wyleczeń mikologicznych po zakończeniu leczenia flukonazolem lub itraconazolem był zbliżony. W porównaniu do kobiet stosujących itraconazol, w grupie pacjentek leczonych flukonazolem częściej odnotowywano poprawę kliniczną oraz ilość wyleczeń mikologicznych, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Nie wykazano różnic dotyczących częstości występowania działań niepożądanych zastosowanej terapii przeciwgrzybiczej w zakresie OUN i przewodu pokarmowego. W porównaniu do kobiet przyjmujących flukonazol u pacjentek stosujących itraconazol częściej obserwowano odczyn w zakresie tkanki podskórnej (2% vs 12%). U pacjentek leczonych flukonazolem odsetek nawrotów drożdżycy był niższy w porównaniu do kobiet leczonych itraconazolem i wynosił odpowiednio 9 i 13%.</p>				

W większości przypadków właściwie dobrana terapia ciężkiej postaci VVC pozwala na uzyskanie poprawy w przeciągu 24-48 godzin [46, 50].

### Leczenie nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

W leczeniu nawracających zakażeń drożdżakowych pochwy i sromu schematy terapeutyczne dobierane są empirycznie. Nie opracowano dotychczas schematów leczniczych opartych na podstawie wyników badań klinicznych z randomizacją.

Zaleca się wdrożenie leczenia wstępnego przez okres 14 dni (miejscowego i/lub systemowego) a po uzyskaniu remisji mikologicznej zastosowanie 6 miesięcznej, a w przypadku wielokrotnych nawrotów schorzenia, nawet 12 miesięcznej systemowej terapii podtrzymującej opartą na codziennych (ketokonazol 100mg/6m-cy, itraconazol 50-100mg/6 m-cy) lub tygodniowych pulsach terapeutycznych flukonazolu (od 100 do 200mg/6m-cy) lub itraconazolu (od 200 do 400mg/6 m-cy) [14, 46, 60].

Brak jest wystarczającej liczby badań przeprowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach, które dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania ketokonazolu. Ketokonazol należy do leków o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. Decydując się na leczenie ketokonazolem dłużej niż 5 dni należy przed rozpoczęciem



## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

terapii ocenić parametry laboratoryjne funkcji wątroby. Należy poinformować pacjentkę o możliwości i objawach mogących sugerować polekowe uszkodzenie wątroby (np. nudności, wymioty, osłabienie, zmiany w kolorze moczu i stolca, żółtaczkę).

W leczeniu miejscowym rVVC zaleca się stosowanie clotrimazolu w postaci globulek dopochwowych w dawce 500mg aplikowanych raz w tygodniu. W okresie stosowania terapii podtrzymującej aż 90% kobiet zgłasza brak dolegliwości związanych z rVVC. Przerwanie terapii podtrzymującej może doprowadzić do nawrotu choroby nawet u 40-50% pacjentek. W przypadku rzadkich nawrotów kandydozy pochwy i sromu każdy przypadek rVVC powinien być leczony niezależnie. Tylko znikomy odsetek pacjentek cierpiących na rVVC będzie wymagał wieloletniego okresu leczenia przeciwgrzybicznego [10, 14, 37, 38, 44, 46, 55].

W randomizowanym badaniu klinicznym Sobela i wsp. [48] przeprowadzonym na grupie 343 kobiet z rVVC otrzymujących flukonazol w dawce 150mg trzykrotnie w odstępie 72 godzin, a następnie po uzyskaniu klinicznych i mikologicznych wykładni remisji, jeden raz w tygodniu przez okres 6 miesięcy, udowodniono wyższy odsetek wyleczeń klinicznych w porównaniu do grupy kontrolnej (90,8% vs 35,9%,  $p < 0,001$ ) oraz znamienne zwiększenie odsetka wyleczeń mikologicznych (82,1% vs 28,2%,  $p < 0,001$ ). Po 12 miesiącach obserwacji odsetek kobiet bez nawrotu schorzenia był wyższy w grupie przyjmującej długotrwale flukonazol (42,9% vs 21,9%,  $p < 0,001$ ) przy wzroście odsetka pozytywnych hodowli mikologicznych w kierunku *Candida albicans* w wydzielinie pochwowej. Średni czas nawrotu w grupie stosującej flukonazol wynosił 10,2 miesiąca w porównaniu do 4 miesięcy u kobiet nie leczonych. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących występowania objawów niepożądanych leczenia (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, migreny, ból głowy, wysypka) pomiędzy badanymi grupami.

Tylko u jednej pacjentki z grupy stosującej flukonazol stwierdzono podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy krwi, co nie doprowadziło jednak do zaprzestania leczenia. [48].

U wielu kobiet z wstępnym rozpoznaniem nawrotowej postaci VVC przyczyna ich dolegliwości nie jest etiologicznie związana z inwazją drożdżakami. Nadmierna miejscowa reakcja tkankowa (*topical contact dermatitis*) związana z kontaktowym chemicznym lub alergicznym podrażnieniem śluzówki pochwy lub skóry sromu indukuje często niepotrzebne i nasilające jeszcze dolegliwości leczenie przeciwgrzybicze. Z tego powodu kładzie się nacisk na przeprowadzenie, u opornych na terapię kobiet, wysokospecjalistycznego postępowania diagnostycznego w ośrodkach referencyjnych zajmujących się problematyką zakażeń pochwy i sromu.

Inne rodzaje leczenia mogą mieć wpływ na zmniejszenie częstości występowania nawrotowej postaci VVC. Dennerstein [15] na grupie 15 pacjentek z rVVC potwierdził korzystny wpływ depozytu octanu medroksyprogesteronu na zmniejszenie częstości nawrotów schorzenia. U pewnej grupy kobiet z przetrwałym świadem sromu na tle VVC/rVVC korzystny efekt leczniczy uzyskano po podaniu klasycznych leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji [8]. Wyniki eksperymentalnych badań dotyczących odczulania pacjentek z rVVC przez podawanie drogą skórą antygenów *Candida* są niejednoznaczne. Produkty metabolizmu i antygeny *Candida albicans* mogą być przyczyną nadmiernej reakcji tkankowej która objawia się ciężkim zapaleniem sromu z masywnym obrzękiem, zaczerwienieniem, uporczywym świądem i wysypką alergiczną. Cechą charakterystyczną takiej postaci VVC/rVVC jest znikoma ilość eksudatu pochwowego i nieliczne kolonie grzybów drożdżopodobnych w badaniach mikologicznych. Desensytyzacja może zmniejszać częstość ostrych dolegliwości na tle nawrotu schorzenia. Jest to ciekawa opcja terapeutyczna dla kobiet nie mogących długotrwale stosować podtrzymującej terapii opartej na lekach z grupy azoli [39, 42].

Tabela V. Porównanie najczęściej stosowanych doustnych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu VVC/rVVC [45, 65].

	Flucytozyna	Ketokonazol	Flukonazol	Itrakonazol
<b>Klasyfikacja chemiczna</b>	Fluorowany analog cytozyny	Pochodna imidazolowa	Pochodna triazolowa	Pochodna triazolowa
<b>Mechanizm działania</b>	Kompetycyjne hamowanie wychwytu puryny i pirymidyny, hamowanie syntezy DNA i RNA	Hamowanie aktywności szlaku enzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za przekształcenie lano sterolu do ergosterolu w ścianie komórkowej grzyba	Hamowanie aktywności szlaku enzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za przekształcenie lano sterolu do ergosterolu w ścianie komórkowej grzyba	Hamowanie aktywności szlaku enzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za przekształcenie lano sterolu do ergosterolu w ścianie komórkowej grzyba
<b>Aktywność przeciwgrzybicza</b>	<i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i>	<i>B.dermatitidis</i> , <i>C.neoformans</i> , <i>H.capsulatum</i> , <i>C.immitis</i> , <i>P.brasiliensis</i> , <i>Candida spp.</i>	<i>Candida spp.</i> , <i>Coccidioides spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i>	<i>B.dermatitidis</i> , <i>H.capsulatum</i> , <i>C.immitis</i> , <i>S.schenckii</i> , <i>P.brasiliensis</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Sporotrichum spp.</i>
<b>Inne</b>	Wąskie spektrum działania, szybko rozwijająca się lekooporność, konieczne łączenie z innymi lekami np. amfoterycyną B	Obecnie nie stosowany rutynowo w leczeniu systemowym zakażeń grzybiczych	Lek z wyboru w leczeniu systemowym infekcji drożdżakowych	Jedyna doustna pochodna triazolowa o tak szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego

Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

### Leczenie VVC/rVVC wywołanych przez grzyby inne niż *Candida albicans*

W ostatnich latach coraz częściej obserwuje się przypadki VVC/rVVC wywołane przez gatunki *Candida* jak: *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. famata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* oraz *Saccharomyces cerevisiae* odporne na terapię lekami z grupy azoli. Odsetek kobiet cierpiących z powodu infekcji grzybami innymi niż *Candida albicans* wynosi od kilku do kilkunastu procent, w zależności kraju, w którym przeprowadzano analizę epidemiologiczną. Tego typu infekcje obserwowane są częściej u pacjentek leczonych z powodu cukrzycy. W przypadku infekcji grzybami innymi niż *C. albicans* istnieje konieczność użycia wyższych dawek leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli ale doświadczenie kliniczne wskazuje na potrzebę wydłużenia okresu leczenia.

Najpowszechniej występującym czynnikiem sprawczym VVC o etiologii innej niż *C. albicans* jest *C. glabrata*. W przypadku zakażenia *C. glabrata* należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej oraz wydłużyć okres podawania flukonazolu. *C. krusei* tworzy zarówno blastosporę (pączkujące komórki drożdży), jak i pseudogrzebnie, widoczne pod mikroskopem, ale jest także odporna na flukonazol. Pacjentki z zakażeniem wywołanym przez *Saccharomyces cerevisiae* słabo reagują na doustne leki z grupy azoli. Z tego powodu właściwa diagnostyka mikologiczna ma istotne znaczenie dla odniesienia sukcesu terapeutycznego.

Lekiem z wyboru w leczeniu zakażenia pochwy i sromu gatunkami innymi niż *C. albicans* jest kwas borny. Leczenie polega na miejscowej aplikacji galek dopochwowych zawierających 600mg tego leku codziennie przez okres 14 dni. Odsetek wyleczeń klinicznych i mikologicznych sięga około 70%. Przy nawrotach infekcji można powtórzyć kurs leczenia kwasem bornym przez kolejne 14 dni, a następnie należy wdrożyć terapię podtrzymującą polegającą na aplikacji galek do pochwy dwa razy w tygodniu przez kilka miesięcy. Systemowe wchłanianie kwasu bornego z pochwy nie przekracza zazwyczaj 10µg/l. Nie dysponujemy danymi analizującymi bezpieczeństwo terapii związane z potencjalnie toksycznym działaniem ogólnoustrojowym kwasu bornego stosowanego w schemacie leczenia długotrwałego. Alternatywą jest użycie globulek z amfoterycyną B lub dopochwowego kremu z nystatyną w ilości 100000 jednostek/g preparatu, stosowanego codziennie przez okres od 3 do 6 miesięcy. Opisywano korzystne działanie 17% kremu dopochwowego z flucytozyną aplikowanego przez 14 dni, niekiedy razem z amfoterycyną B, głównie w przypadkach zakażeń *C. glabrata* opornych na inne leczenie. Prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego opartego na takim schemacie wynosi prawie 90%. W Polsce amfoterycyna B nie jest zarejestrowana w postaci dopochwowej a dostępne są jedynie preparaty do podawania doustnego.

Ze względu na znaczną toksyczność tego leku przeciwgrzybicznego oraz możliwość znacznej penetracji ogólnoustrojowej, także po podaniu dopochwowym, wydaje się, że ze względów bezpieczeństwa należy z dużą ostrożnością rozważyć wskazania do dopochwowego zastosowania amfoterycyny, zwłaszcza w leczeniu przewlekłym. Leczenia flucytozyną nie powinno się nadużywać ze względu na możliwość indukcji lekooporności u wrażliwych na lek grzybów. Nie zaleca się w terapii VVC/rVVC dopochwowego stosowania 1% wodnego roztworu fioleto gencjany (toksyczny barwnik anilinowy). *C. krusei* wykazuje oporność na flukonazol i flucytozynę. Postępowaniem z wyboru w takich przypadkach jest zastosowanie globulek dopochwowych z kwasem bornym [1, 9, 26, 44, 52, 54, 55, 56].

Schematy terapeutyczne *Center for Disease and Prevention* (CCD) leczenia ostrej, przewlekłej i nawrotowej postaci VVC oraz wywołanych przez grzyby inne niż *Candida albicans* przedstawia tabela VI.

### Leczenie partnera seksualnego pacjentki z objawami VVC/rVVC

Konieczność leczenia partnera seksualnego kobiety cierpiącej na dolegliwości związane z VVC/rVVC jest kontrowersyjna. Drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu nie jest uznawane za chorobę przenoszoną drogą płciową. Nawrotowe infekcje drożdżakowe obserwuje się zarówno u dziewcząt jak u kobiet, które zaprzestały współżycia, jakkolwiek pojawiają się doniesienia o związku epizodów schorzenia z aktywnością seksualną pacjentek. Odbicie stosunku płciowego nie zwiększa ryzyka VVC. Ryzyko transmisji seksualnej drożdżaków przez męskiego nosiciela jest niskie i dotyczy prawdopodobnie tylko wyjątkowych przypadków. Pozytywne posiewy mikologiczne z materiału pobranego z żołądździ prącia uzyskuje się u ok. 20% partnerów pacjentek z rVVC ale tylko 5,4% z nich będzie wymagało leczenia przeciwgrzybiczego. U partnerów kobiet cierpiących na rVVC czterokrotnie częściej wykazano bezobjawową kolonizację genitalii tymi samymi szczepami *C. albicans*, które są przyczyną dolegliwości kobiety. Sporadycznie u partnera seksualnego bezobjawowej nosicielki *C. albicans* pojawi się przejściowe podrażnienie, świąd i zaczerwienienie żołądździ prącia bezpośrednio powiązane z aktem seksualnym, prawdopodobnie na tle nadwrażliwości na produkty metabolizmu drożdżaków obecne w wydzielinie pochwowej. Tylko w jednym badaniu wykazano korzystny wpływ leczenia przeciwgrzybicznego u partnera seksualnego w redukcji częstości epizodów nawrotowej postaci VVC.

Wielu ekspertów tematu oraz amerykańska agenda rządowa *Center for Disease and Prevention* nie rekomenduje potrzeby leczenia partnera seksualnego kobiety z objawami VVC/rVVC. (wiarygodność danych - I; zalecenie stopnia A) [3, 46, 50, 55, 59].

Kwaśniewska i wsp. [24] wykazała w materiale biologicznym uzyskanym od kobiet z rVVC oraz od ich partnerów seksualnych wysoką częstość występowania tych samych gatunków drożdżaków. Wskazuje to na możliwość transmisji grzyba i wielokrotnego wzajemnego zakażenia się partnerów i nawrotów schorzenia pomimo wdrożonego leczenia przyczynowego u partnerki. Fakt ten autorzy tłumaczą wieloogniskowością miejsc infekcji *Candida albicans* zlokalizowanych w różnych częściach ciała partnera i partnerki.

U kobiet z rVVC stwierdzano 3 i 4 ogniskowe, rzadziej 2 i 1 ogniskowe zakażenia *Candida albicans*, w odróżnieniu od ich partnerów seksualnych, u których najczęściej wykrywano infekcje jedno, dwu lub trójogniskowe a rzadziej cztero, pięcio i sześć punktowe. W opinii autorów taka wieloogniskowość zakażenia *Candida albicans* może być przyczyną nawrotów lub przewlekania się schorzenia, co jest empirycznym uzasadnieniem do długotrwałej terapii systemowej schorzenia u obojga partnerów [24].

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca uzyskanie wywiadu w kierunku występowania objawów infekcji drożdżakowej u partnera seksualnego i w razie ich potwierdzenia (balanitis, wyprzenie i podrażnienie śluzówki prącia w okolicy rowka żołądźdźnego) równoczesne jego leczenie, najczęściej preparatami miejscowymi [37, 38].

### Leczenie ciężarnych z objawami VVC

W czasie ciąży odsetek kobiet z kandydozą objawową, w tym postacią nawrotową, jest wyższy niż u kobiet poza ciążą. Także bezobjawową kolonizację grzybami z rodzaju *Candida* stwierdza się częściej u ciężarnych (30-40% przypadków).



Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Tabela VI. Klasyfikacja i schematy leczenia drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu – wytyczne CDC z 04 sierpnia 2006 [46].

POSTACIE KLINICZNE DROŹDŻAKOWEGO ZAPALENIA POCHWY I SROMU		
	Niepowikłana	Powikłana
<b>Częstość epizodów VVC</b>	Sporadycznie lub nie częściej niż 3 razy w roku	Częściej niż 3 (bez związku z antybiotykoterapią) lub 4 krotnie (po antybiotykoterapii) w ciągu roku
<b>Nasilenie objawów</b>	Łagodne lub średnie	Ciężkie
<b>Czynnik etiologiczny</b>	<i>Candida albicans</i>	Grzyby nie należące do gatunku <i>Candida albicans</i>
<b>Zaburzenia immunologiczne i/lub schorzenia ogólnoustrojowe</b>	Zdrowe kobiety bez obciążonego wywiadu chorobowego	Kobiety z obciążonym wywiadem medycznym w kierunku zaburzeń układu odpornościowego, leczone immunosupresyjnie, nosicielki HIV lub chore na AIDS, cukrzyczki, długotrwała antybiotykoterapia lub leczenie kortykosteroidami np. po przeszczepach, ciężarne, pacjentki z rozsianym procesem nowotworowym
SCHEMATY LECZNICZE		
<b>Preparaty dopochwowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Butakonazol 2% krem 5g x 1 /3dni</li> <li>• Butakonazol 2% krem 5g x 1/1dzień</li> <li>• Clotrimazol 1% krem 5g x 1/7-14 dni</li> <li>• Clotrimazol tabl. dopochwowe a 100mg x 1/7dni</li> <li>• Clotrimazol tabl. dopochwowe a 100mg x 2/3dni</li> <li>• Mikonazol 2% krem 5g x 1/7dni</li> <li>• Mikonazol glob. dopochwowe a 100mg x 1/7dni</li> <li>• Mikonazol glob. dopochwowe a 200mg x 1/3dni</li> <li>• Mikonazol glob. dopochwowe a 1200mg x 1/1 dzień</li> <li>• Nystatyna tab. dopochwowe a 100 000j. x 1/14 dni</li> <li>• Tiokonazol 6,5% krem dopochwowy 5g x 1/1 dzień</li> <li>• Terkonazol 0,4% krem dopochwowy 5g x 1/7dni</li> <li>• Terkonazol 0,8% krem dopochwowy 5g x 1/3dni</li> <li>• Terkonazol globulki dopochwowe a 80mg x 1/3dni</li> </ul>	<p><b>- rVVC których czynnikiem etiologicznym jest <i>Candida albicans</i>:</b> zazwyczaj dobrze odpowiada na standardowe miejscowe lub/i doustne leczenie preparatami azolowymi stosowanymi tak jak w przypadku postaci niepowikłanej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia inicjująca: zaleca się przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie flukonazolu</li> <li>• Terapia podtrzymująca: Clotrimazol tabl. dopochwowe a 100 mg x 2/ dwa razy w tygodniu, lub Clotrimazol glob. dopochwowa a 500 mg x1/tydzień, lub należy indywidualizować terapię miejscową w zależności od odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie albo podać doustnie flukonazol</li> </ul> <p><b>- Ciężka postać rVVC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie flukonazolu</li> </ul> <p><b>- VVC wywołana przez grzyby nie należące do gatunku <i>Candida albicans</i>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Optymalny schemat terapeutyczny nie został dotychczas wypracowany</li> <li>• Jako postępowanie z wyboru zaleca się przedłużenie leczenia preparatami azolowymi innymi niż flukonazol, miejscowymi lub doustnymi, przez okres 7-14 dni</li> <li>• W przypadku nawrotu schorzenia zaleca się dopochwowe podanie globulek żelatynowych z kwasem borem w dawce 600mg x1/dobę przez okres 14 dni. Przy braku efektywności w/w leczenia pacjentkę należy skierować do ośrodka referencyjnego celem przeprowadzenia specjalistycznego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego</li> </ul> <p><b>- Ciąża i okres laktacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopuszczalna jest miejscowe leczenie preparatami azolowymi przez okres 7 dni.</li> </ul> <p><b>- Pacjentki z obciążonym wywiadem medycznym w kierunku schorzeń predysponujących do rVVC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezadawalająca odpowiedź kliniczna na krótkie schematy terapeutyczne.</li> <li>• Zaleca się indywidualizację postępowania terapeutycznego- np. przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie flukonazolu</li> </ul>

Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Tabela VI. (c.d.) Klasyfikacja i schematy leczenia drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu – wytyczne CDC z 04 sierpnia 2006 [46].

<b>Preparaty doustne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flukonazol – jednorazowo, w razie potrzeby powtórzyć</li> </ul>	<b>- RVVC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia inicjująca: Flukonazol – 3 dawki po 100mg lub 150mg lub 200mg w ciągu do 14 dni</li> <li>Terapia podtrzymująca: Flukonazol w dawce 100mg lub 150mg lub 200mg x1/tydzień/6 miesięcy i/lub leczenie miejscowe</li> </ul> <b>- Ciężka postać RVVC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się podanie flukonazolu w kilku dawkach w odstępie 72 godzin lub leczenie miejscowe preparatami azolowymi</li> </ul> <b>- Ciąża i okres laktacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie doustnych leków przeciwgrzybiczych jest przeciwwskazane</li> </ul> <b>- Pacjentki z obciążonym wywiadem medycznym w kierunku schorzeń predysponujących do RVVC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niezadawalająca odpowiedź kliniczna na krótkie schematy terapeutyczne</li> <li>Zaleca się Indywidualizację postępowania leczniczego - np. podanie 2 lub 3 dawek flukonazolu (100, 150 lub 200mg) w odstępach 72 godzin a następnie terapię podtrzymującą, dawce 100mg lub 150mg lub 200mg x1 w tygodniu przez 6 miesięcy i/lub leczenie miejscowe</li> <li>Nosicielki HIV/chore na AIDS- postępowanie lecznicze nie odbiega od schematów zalecanych dla kobiet seronegatywnych. Nie ma jednoznacznych wytycznych co do profilaktyki nawrotów RVVC. U pacjentek z objawami VVC lub postacią nawrotową schorzenia zaleca się profilaktyczne podawanie 200 mg flukonazolu jeden raz w tygodniu w schemacie przedłużonym. Nie zaleca się profilaktyki VVC doustnymi preparatami azolowymi w przypadku kobiet HIV-pozytywnych nie cierpiących na RVVC</li> </ul>
--------------------------	--	--

Poziom wiarygodności danych	Stopień zalecenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Randomizowane badania kliniczne</li> <li>2. Dobrze zaprogramowane badania prospektywne</li> <li>3. Kliniczno-kontrolne badania retrospektywne (case control)</li> <li>4. Dane pochodzą z badań porównawczych (case series)</li> <li>5. Opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Istnieją jednoznaczne dane oparte na pierwszym poziomie wiarygodności (<b>rekomendacja wysoka</b>).</li> <li>B. Istnieją wystarczające dane oparte na II i III stopniu wiarygodności (<b>rekomendowane</b>).</li> <li>C. Istnieją limitowane dane oparte na IV stopniu wiarygodności (<b>rekomendacja niepewna</b>).</li> <li>D. Brak jednoznacznych danych (<b>nierekomendowane</b>).</li> </ol>

Do czynników usposabiających wystąpienie grzybicy narządu płciowego u ciężarnych zalicza się immunosupresyjne działanie estrogenów, progesteronu i gonadotropiny kosmówkowej produkowanych przez łożysko, rozpułnienie śluzówki pochwy i tkanek sromu oraz wysoką zawartość glikogenu w komórkach nabłonka pochwy. W przypadku ciężarnych z VVC/rVVC zaleca się miejscowe leczenie preparatami azolowymi lub antybiotykami polienowymi. W niektórych przypadkach konieczne jest przedłużenie leczenia (wiarygodność danych - II; zalecenia stopnia B). Systemowa absorpcja stosowanych miejscowo leków przeciwdrożdżakowych jest niska i wynosi od 0 do 15 % użytej dawki, z maksymalną koncentracją leku w surowicy krwi w zakresie od 1 do 100ng/ml po 12-72 godzinach od rozpoczęcia leczenia. Nie wykazano teratogenicznego wpływu stosowanego miejscowo clotrimazolu oraz tolnaftatu na płody ludzkie. Wady serca odnotowano jedynie po długotrwałym lokalnym stosowaniu ekonazolu. [7, 68].

Nie zaleca się stosowania doustnych preparatów przeciwgrzybiczych u kobiet ciąży oraz w okresie laktacji. (Wiarygodność danych - II; zalecenie stopnia A). Doustne leki przeciwgrzybicze osiągają w surowicy krwi stężenia od 10 do 1000 razy wyższe (1-100µg/ml) niż leki działające miejscowo i to w znacznie krótszym czasie od podania leku (od 2 do 48 godzin), co prawdopodobnie odpowiada za ich działanie teratogenne. Wykazano genotoksyczny efekt doustnych leków azolowych oraz 5-fluorocytozyny dotyczący aberracji strukturalnych oraz poliploidii chromosomów.

Systemowe podanie nystatyny może być skojarzone ze spodziewanym. U pacjentek w ciąży leczonych doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi udokumentowano działanie teratogenne związane z defektami w obrębie twarzoczaszki, szkieletu oraz wad serca [5, 22, 23, 27, 28, 31, 35, 41, 43, 58, 68, 71, 72].



## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Z drugiej strony opublikowano doniesienia o braku toksycznego wpływu niskich dawek flukonazolu zastosowanych jednorazowo lub kilkakrotnie w I trymestrze ciąży na płód ludzki. Jick [23] oraz Rosa i wsp. [41] nie odnotowali wzrostu ryzyka wad wrodzonych u ciężarnych w II i III trymestrze ciąży leczonych flukonazolem, mikonazolem, ketokonazolem, ekonazolem, itraconazolem, klotrimazolem oraz nystatyną.

Carter i wsp. [7] dokonała przeglądu piśmiennictwa dotyczącego ryzyka wad wrodzonych po zastosowaniu leków grzybiczych w I trymestrze ciąży u kobiet. Ekspozycja na leki przeciwgrzybicze we wczesnej ciąży była skojarzona z umiarkowanym lub niskim ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u płodu. Odnotowano jedynie dwukrotny wzrost częstości występowania zespołu niedorozwoju lewej połowy serca (hypoplazja lewego przedsionka, wady zastawki mitralnej, aortalnej oraz aorty wstępującej) u dzieci pacjentek leczonych mikonazolem, terkonazolem, ketokonazolem i w dwóch przypadkach po nieznanym leku przeciwgrzybiczym. Ryzyko wystąpienia przepukliny przeponowej było wyższe niż w populacji kontrolnej, ale nie istotnie statystycznie. Dla pozostałych wad wrodzonych ryzyko nie było wyższe niż w populacji zdrowych ciężarnych [7]. (Tabela VII).

### Problem lekooporności w terapii drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

Nagminne nadużywanie przeciwgrzybiczych preparatów OTC (*over-the-counter*), zarówno miejscowych jak i doustnych, dostępnych w wielu krajach bez recepty, nieuprawnione stosowanie flukonazolu w profilaktyce nawrotu VVC, stosowanie suboptymalnych dawek leczniczych, jak też niestosowania się do zaleceń lekarza i wcześniejsze przerwanie zalecanego schematu terapeutycznego odpowiada za zjawisko lekooporności *C. albicans* na standardową terapię lekami z grupy azoli (przypuszczalne mechanizmy: zmniejszenie przepuszczalności ściany komórkowej dla azoli, zmniejszenie zdolności do wewnątrzkomórkowej akumulacji azoli, zwiększenie aktywności genów odpowiedzialnych za usuwanie azoli z komórki, wzrost biosyntezy enzymów szlaku cytochromu P450 i biosyntezy sterolu, zmniejszenie wrażliwości na azole na poziomie genów odpowiedzialnych za kodowanie enzymów szlaku cytochromu P450).

Stężenie flukonazolu w wydzielinie pochwowej mieści się zazwyczaj w granicach pomiędzy 4 a 8 µg/ml. Zakażenie szczepami *C. albicans* wykazującymi in vitro wrażliwość na wyższe stężenia flukonazolu (8 > µg/ml) uniemożliwia przeprowadzenie efektywnej klinicznie terapii przeciwgrzybiczej opartej na empirycznych standardach. W takich przypadkach zaleca się stosowanie nystatyny, kwasu bornego lub flucytozyny. Długotrwałe leczenie stałymi dawkami pochodnych triazolowych może prowadzić do braku efektywności schematów leczniczych opartych na tych lekach [4, 25, 40, 55].

Wróblewska i wsp. [70] oceniając efekt terapeutyczny przedłużonego stosowania flukonazolu oraz itraconazolu wykazali, że u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach chirurgicznych, intensywnej terapii medycznej oraz internistycznych, odsetek chorych z grzybicą systemową reagujących na leczenie był wyższy w grupie stosującej flukonazol i wynosił odpowiednio 61,5% oraz 47,3%. Odsetek pacjentów niewrażliwych na zastosowane schematy terapeutyczne był wyższy w grupie leczonej itraconazolem (47,6% vs 37,2%) [70].

### Kandiduria

Częstość występowania drożdżaków w moczu nie przekracza zwykle 1% populacji zdrowych kobiet. W ciągu ostatnich dwóch dekad odsetek pacjentów z objawową i bezobjawową kandidurią wzrósł dramatycznie, zwłaszcza w grupie hospitalizowanych kobiet, u których cewnikowano pęcherz moczowy. Ponad połowa z nich jest leczona z powodu cukrzycy, immunosupresyjnie, onkologicznie lub stosowała wcześniej antybiotykoterapię. Szacuje się, że *Candida albicans* obecnie może być czynnikiem etiologicznym 10-25% wszystkich przypadków infekcji dolnego odcinka dróg moczowych co oznacza 5-krotny wzrost częstości zachorowań w ciągu ostatnich 10 lat. W badaniu mikrobiologicznym moczu najczęściej wykrywa się drożdżaki *C. albicans* oraz *C. glabrata*. Kandiduria wywołana przez gatunki inne niż *Candida albicans* spotykana jest stosunkowo rzadko, głównie u kobiet które zgłaszają dolegliwości na tle nawrotowych infekcji pochwy, sromu i jamy nosowogardłowej. W 10% przypadków z moczu izoluje się więcej niż jeden gatunek grzybów drożdżopodobnych. Liczba kolonii *C. albicans* przekraczająca 103/ml moczu pozwala postawić kliniczne rozpoznanie kandidurii. Zakażeniu drożdżakowemu dolnego odcinka dróg moczowych towarzyszy zazwyczaj leukocyturia. Większość pacjentek jest asymptomatyczna. W przypadku objawowej postaci kandidurii pacjentki zgłaszają objawy dyzuryczne, uczucie napięcia i tkliwości za spojeniem łonowym, parcia i częste oddawanie moczu. W obrazie cystoskopowym ściana pęcherza moczowego jest przekrwiona i zazwyczaj pokryta biofilmem grzybnym. Nie leczona kandiduria pęcherza moczowego prowadzi do wstępującego zapalenia nerek i urosepsy.

Lekiem z wyboru w terapii niepowikłanej objawowej kandidurii wywołanej przez *C. albicans* jest flukonazol. Lek ten charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa terapii, małą toksycznością oraz ulega koncentracji w nerce. Ponad 80% dawki jest wydalana z moczu w postaci niezmienionej a jego stężenie jest 10-krotnie wyższe niż w surowicy krwi. Standardowa dawka dobową flukonazolu (200-400mg) pozwala uzyskać stężenie terapeutyczne leku w moczu na poziomie 100 µg/ml, które jest wystarczające do zniszczenia kolonii *C. albicans* w drogach moczowych. Lek powinien być podawany jeszcze przez 7-14 dni od uzyskania jałowych próbek moczu i ustąpienia objawów infekcji. W przypadku zakażenia wywołanego przez oporne na flukonazol gatunki *C. glabrata*, *C. tropicalis* lub *C. parapsilosis* schemat terapeutyczny będzie wymagał zwiększenia dawki dobowej leku oraz wydłużenia okresu leczenia. Przy braku efektywności pochodnych triazolowych należy rozważyć zastosowanie amfoterycyny B lub flucytozyny [19, 51, 53].

### Atrofia pochwy i sromu po leczeniu onkologicznym, immunosupresyjnym oraz antygonadotropowym.

Kobiety po leczeniu onkologicznym (chemioterapia, radio- i brachyterapia, adiuwantowa terapia antygonadotropowa), immunosupresyjnym (przeszczepy narządowe/tkankowe) oraz pacjentki długotrwałe stosujące leki antygonadotropowe z powodu endometriozy, mięśniaków macicy, rozrostów *endometrium*, nieprawidłowego profilu krwawień z dróg rodnych a nawet dziewczynki leczone z powodu przedwczesnego dojrzewania płciowego, zgłaszają dolegliwości kliniczne na tle atrofii urogenitalnej. Nabłonek pokrywający pochwę oraz tarczę części pochwowej szyjki macicy staje się delikatny i podatny na urazy. Śluzówka pochwy staje się cienka.



## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Wzrasta zasadowość wydzieliny pochwowej. Dochodzi do zmniejszenia wysokości bogatej w glikogen warstwy powierzchniowej nąbłonka pochwy. Zmniejsza się produkcja wydzieliny pochwowej i śluzu szyjkowego. Suchość pochwy, wzrost odczynu pH wydzieliny pochwowej, zmiany jakościowe i ilościowe dotyczące flory zasiedlającej pochwę odpowiadają za zwiększoną podatność tego narządu na infekcje, w tym spowodowane drożdżakami.

Ze względu na bliskie sąsiedztwo dróg wyprowadzających moc, przewlekłym infekcjom w pochwie towarzyszą zwykle stany zapalne cewki i pęcherza moczowego, w tym spowodowane grzybami drożdżopodobnymi. Takie pacjentki będą wymagały indywidualizacji terapii przeciwgrzybiczej, zazwyczaj w schematach przedłużonych, gdzie doustne leczenie pochodnymi triazolowymi jest często wspomagane preparatami adiuwantowymi (lubrykanty, kwas hialuronowy, lokalnie stosowane estrogeny, probiotyki, dilatatory mechaniczne) a nawet postępowaniem zabiegowym [61, 62, 63].

### Profilaktyka zakażeń drożdżakowych pochwy, sromu i dolnego odcinka dróg moczowych

Profilaktyka VVC/rVVC polega na wyeliminowaniu czynników ryzyka zakażenia. Ponieważ bezobjawowe nosicielstwo dotyczy zazwyczaj 15-20% kobiet, leczenie asymptomatycznych kobiet z pozytywnym wynikiem badania mikologicznego lekami z grupy azoli nie jest rekomendowane. U większości kobiet stosujących antybiotykoterapię prawdopodobnie nie dojdzie do wystąpienia objawowej postaci VVC.

U pacjentek, u których potwierdzono taki związek w przeszłości, należy rozważyć równoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych i/lub probiotyków.

Probiotyki są ciekawą opcją aktywnej profilaktyki zakażeń drożdżakowych pochwy i sromu. Te suplementy diety zawierają drobnoustroje, które podawane drogą doustną lub wprowadzone bezpośrednio do określonego narządu, np. pochwy, mają wywierać korzystny wpływ na organizm gospodarza poprzez poprawę i/lub przywrócenie równowagi w biocenozie mikroflory pochwy, dolnego odcinka dróg moczowych lub przewodu pokarmowego. Szczepy wykorzystywane w preparatach dedykowanych dla pochwy powinny być wyizolowane z prawidłowej mikroflory pochwy, regulować jej skład poprzez konkurencję w dostępie do składników odżywczych oraz wykazywać antagonizm w stosunku do patogenów kolonizujących narząd płciowy oraz dolny odcinek dróg moczowych.

Warunkiem uzyskania długotrwałego efektu ochronnego w pochwie jest zastosowanie jako probiotyków szczepów *Lactobacillus*, których charakterystyka mikrobiologiczna i metaboliczna zbliżona byłaby do zaobserwowanej dla prawidłowej flory pochwy niezależnie od różnic rasowych, środowiskowych czy geograficznych.

Niezwykle pożądaną cechą probiotyków jest ich zdolność do koegzystencji z fakultatywnymi pałeczkami kwasu mlekowego, charakterystycznymi dla danej populacji kobiet, w której mają być powszechnie zastosowane. Badania nad zastosowaniem u ludzi wyselekcjonowanych szczepów drobnoustrojów probiotycznych, wytwarzanych przemysłowo, potwierdziły ich zdolność do kolonizacji narządów, które te bakterie zwyczajowo zasiedlają.

Tabela VII. Wady wrodzone obserwowane po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych u kobiet z VVC/rVVC w I trymestrze ciąży, National Birth Defects Prevention Study (1997-2003) [7].

	Miko-nazol	Clotri-mazol	Terko-nazol	Fluko-nazol	Tioko-nazol	Ketoko-nazol	Eko-nazol	Butako-nazol	Cyklo-piroks	Kwas propio-pionowy	Terbina-fina	Nieznany lek p/grzybiczy
	Liczba przypadków (n)											
Grupa kontrolna (n=47740)	39	7	6	0	4	1	1	1	0	0	0	29
Wady cewy nerwowej (n=750)	10	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0	4
Rozszczep podniebienia z wargą lub bez wargi (n=1086)	9	0	2	2	1	0	1	0	1	0	1	8
Atrezja anorektalna (n=209)	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Spodziektwo (n=776)	3	2	1	2	0	1	0	0	0	0	0	4
Craniosynostoza (n=447)	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	5
Gastroschysis (n=455)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Przepuklina przeponowa (n=275)	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6
Wady serca (n=3049)	13	5	4	4	0	2	0	0	0	0	0	23



## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Dało to podstawy do zastosowania leków probiotycznych jako elementu uzupełniającego terapię tradycyjnymi preparatami przeciwgrzybiczymi czy przeciwbakteryjnymi. Co więcej, kontynuacja tego typu leczenia uzupełniającego po zakończeniu właściwego leczenia przyczynowego, ma na celu uzyskanie długotrwałego wyleczenia i/lub zmniejszenie częstości nawrotów infekcji w obrębie pochwy. Takich danych dostarczają wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których pacjentki systematycznie stosowały *Lactobacillus rhamnosus* typ GR-1 oraz *Lactobacillus reuteri* typ RC-14 [61, 62, 63]

Pirotta i wsp. [33] wykazali wyższą skuteczność probiotyków podawanych drogą doustną w porównaniu do postaci aplikowanych miejscowo w profilaktyce nawrotów VVC u kobiet leczonych antybiotykami.

## Zakażenia współistniejące

VVC może nakładać się na istniejące wcześniej bakteryjne zapalenie pochwy, rzęsistkowicę, zapalenie szyjki macicy oraz infekcje w obrębie miednicy mniejszej. Dostępność środków o działaniu miejscowym lub systemowym umożliwia lekarzowi leczenie każdej z współistniejących infekcji przy pomocy optymalnego schematu leczniczego przy wykorzystaniu różnych dróg podawania leków.

Nie rekomenduje się miejscowego podawania dwóch różnych preparatów o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym. Daje to bowiem możliwość nieracjonalnego prowadzenia lub nadużywania terapii przez pacjentkę bez wiedzy lekarza. Niewłaściwe leczenie może prowadzić do obniżenia skuteczności terapeutycznej, powstania lekooporności, reakcji alergicznych oraz zwiększenia częstości nawrotów [55].

## Nowe kierunki rozwoju terapii przeciwdrożdżakowych

Nowe generacje długodziałających leków doustnych z grupy azoli o szerokim spektrum działania (ravuconazol, posaconazol, albaconazol, voriconazol, eberkonazol, BMS-207147, beta cyklodekstryna itrakonazolu) wykazujących działanie fungistatyczne wobec drożdżaków, w tym *C. albicans*, opornych na flukonazol oraz *C. glabrata*, *C. krusei*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *B. dermatidis*, *H. capsulatum*.

Echinokandyny – hamują syntezę ścian komórkowych; anidulafungina, mikafungina, pneumocandyna i kaspofungina wykazują aktywność w kierunku *C. albicans* i *Aspergillus fumigatus*.

Środki do stosowania miejscowego:

- Rilopiroks – skuteczny wobec *C. krusei* i *C. glabrata*.
- Rekombinowana lektyna wiążąca się z mannozą na powierzchni ścian komórkowych nabłonka pochwy – optymalizacja mechanizmów obronnych pochwy.

Terapie skojarzone rzadziej stosowanymi lekami przeciwgrzybiczymi (zmniejszenie maksymalnego stężenia hamującego wzrost kolonii dla zastosowanych leków), amfoterycyna B+flucytozyna, flukonazol+flucytozyna, amfoterycyna B+fluconazol, kaspofungina+amfoterycyna B.

Terapia genowa – wpływ na geny lekooporności u *C. albicans*.

Immunoterapia: transfuzje wymienne leukocytów, czynnik stymulujący wzrost granulocytów, czynnik stymulujący wzrost makrofagów, interferon gamma, czynnik martwicy guza, interleukiny, szczepionki, immunomodulatory, aktywowana transferryna.

Probiotyki tworzące na ścianach pochwy biofilm ochronny oraz produkujące substancje o działaniu przeciwdrożdżakowym [6, 44, 45, 55, 57, 61, 62, 63].

## Podsumowanie

Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych leków stosowanych w terapii grzybiczego zapalenia pochwy i sromu, zarówno tych klasycznych jak i najnowocześniejszych, pozwala praktykującemu lekarzowi na indywidualizację leczenia i wybór optymalnego preparatu.

Flukonazol jest ciekawą, nowoczesną opcją terapeutyczną w leczeniu uciążliwych dolegliwości na tle VVC/rVVC. Krótko- i długoterminową efektywność terapeutyczną flukonazolu potwierdzają badania kliniczne o wysokim współczynniku wiarygodności naukowej.

Co więcej, dobra tolerancja leczenia, szeroki zakres jednorazowej dawki dobowej leku (od 50 do 200mg), możliwość płynnej korekty dawki terapeutycznej, wysoki poziom akceptacji terapii ze strony pacjentki daje specjalście zajmującemu się problematyką VVC/rVVC doskonałe narzędzie terapeutyczne.

Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych.

**Eksperci PTG nie popierają i nie zalecają stosowania żadnych produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w niniejszej publikacji.**

## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

Celem ujawnienia ewentualnych konfliktów interesów związanych z niniejszą publikacją, autorzy wytycznych oświadczają, że współpracowali w badaniach lub grantach edukacyjnych z następującymi firmami medycznymi:

prof. dr hab. Krzysztof Drews

(Pharmacia-Upjohn, Organon, NovoNordisk, Fournier, IBSS Biomed Kraków, ASA, Tyco, Gynecare J&J, Polhernia, Merck, Eli Lilly, Jenapharm, Wyeth, BMS, Yamanouchi, Pliva, Astellas, Novartis, Allergan, Helsinn Healthcare, Kyowa, Schwarzpharma, Solvay, Orion, Bayer, Hexal)

prof. dr hab. Jan Kotarski

(Organon, Novo-Nordisk, Biomed Kraków, ASA, Merck, Johnson-Johnson, BMS, Pliva, Astellas, Bayer, Schering, Schering Plough, GSK, MSD, Adamed, Gedeon Richter)

prof. dr hab. Romuald Maleszka

Nie zgłoszono konfliktu interesów

prof. dr hab. Tomasz Rechberger

(Pharmacia-Upjohn, Organon, NovoNordisk, Fournier, IBSS Biomed Kraków, ASA, Tyco, Gynecare J&J, Polhernia, Merck, Eli Lilly, Jenapharm, Wyeth, BMS, Yamanouchi, Pliva, Astellas, Novartis, Allergan, Helsinn Healthcare, Kyowa, Schwarzpharma, Solvay, Orion, Bayer, Hexal)

dr n. med. Jacek Tomaszewski:

(Pharmacia-Upjohn, Organon, NovoNordisk, Fournier, IBSS Biomed Kraków, ASA, Tyco, Gynecare J&J, Polhernia, Merck, Eli Lilly, Jenapharm, Wyeth, BMS, Yamanouchi, Pliva, Astellas, Novartis, Allergan, Helsinn Healthcare, Kyowa, Schwarzpharma, Solvay, Orion, Bayer, Hexal)

dr n. farm. Jarosław Woron

(Astra Zeneca, Jelfa, Sanofi-Aventis, Solvay, Pfizer, Pliva, Ewopharma, BMS, Jenapharm, Eli Lilly, Polpharma, Merck, MSD, Grunenthal)

## Piśmiennictwo

- Bauters T, Dhont M, Temmerman M, [et al.]. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 187, 569-574.
- Berg A, Heidrich F, Fihn S, [et al.]. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice. Comparison of clinical examination and comprehensive microbiology. *JAMA.* 1984, 251, 620-625.
- Bisschop M, Merkus J, Scheygrond H, [et al.]. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double blind randomised control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93: 79-81
- Brion L, Uko S, Goldman D. Risk of resistance associated with fluconazole prophylaxis: systematic review. *J Infection.* 2007, 54, 521-529.
- Campomori A, Bonati M. Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 1997, 31, 118-119.
- Canuto M, Rodero F. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis.* 2002, 2, 550-563.
- Carter T, Druschel Ch, Romitti P, [et al.]. Antifungal drugs and the risk of selected birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 198, 191, e1-e7.
- Carvalho L, Bacellar O, Neves N, [et al.]. Downregulation of IFN-gamma production in patients with recurrent vaginal candidiasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002, 109, 102-105.
- Cetin M, Ocak S, Gungoren A, [et al.]. Distribution of Candida species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. *Scand J Infect Dis.* 2007, 39, 584-588.
- Cha R, Sobel J. Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004, 2, 357-366.
- Consolaro M, Albertoni T, Svidzinski A, [et al.]. Vulvovaginal candidiasis is associated with the production of germ tubes by Candida albicans. *Mycopathologia.* 2005, 159, 501-507.
- Coric M, Barisic D, Lovric H. Fluconazole versus 3-day clotrimazole in the treatment of sporadic and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006, 95, 171-172.
- Costa M, Passos X, Miranda A, [et al.]. Correlation of in vitro itraconazole and fluconazole susceptibility with clinical outcome for patients with vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia.* 2004, 157, 43-47.
- Daniels D, Forster G. AGUM/MSSVD national guideline on the management of vulvovaginal candidiasis. Clinical Effectiveness Group (Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases): Radcliffe K, I. Ahmed J, Welch M, [et al.]. <http://www.agum.org.uk/guidelines.htm>
- Dennerstein G. Depo-Provera in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Reprod Med.* 1986, 31, 801-803.
- DePunzio C, Garutti P, Mollica G, [et al.]. Fluconazole 150 mg single dose versus itraconazole 200 mg per day for 3 days in the treatment of acute vaginal candidiasis: a double-blind randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, 106, 193-197.
- Eckert L, Hawes S, Stevens C, [et al.]. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol.* 1998, 92, 757-765.
- Ferahbas A, Koc A, Uksal U, [et al.]. Terbinafine versus itraconazole and fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Am J Ther.* 2006, 13, 332-336.
- Fisher J. Candiduria: When and how to treat it. *Curr Infection Dis Rep.* 2000, 2, 523-550.
- Geiger A, Foxman B. Risk factors in vulvovaginal candidiasis: a case-control study among university students. *Epidemiology.* 1996, 7, 182-187.
- Goswami D, Goswami R, Banerjee U, [et al.]. Pattern of Candida species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect.* 2006, 52, 111-117.
- Imman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994, 46, 115-118.
- Jick S. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy.* 1999, 19, 221-222.
- Kwaśniewska J, Jaskółowska A, Choczaj-Kukuła A. Kandydoza narządów płciowych u partnerów seksualnych: zakażenia wieloogniskowe. *Mikol Lek.* 2005, 12, 237-241.
- Lupetti A, Danesi R, Campa M, [et al.]. Molecular basis of resistance to azole antifungals. *Trends Mol Med.* 2002, 8, 76-81.
- Mrdh P, Novikova N, Stukalova E. Colonisation of extragenital sites by Candida in women with recurrent vulvovaginal candidosis. *BJOG.* 2003, 110, 934-937.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto L, [et al.]. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175, 1645-1650.
- Menegola E, Broccia M, Di Renzo F, [et al.]. Antifungal triazoles induce malformations in vitro. *Reprod Toxicol.* 2001, 15, 421-427.
- Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, [et al.]. Comparative study of the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. *Chemotherapy.* 1998, 44, 364-368.
- Mikamo K, Kawazoe K, Sato Y, [et al.]. Penetration of oral fluconazole into gynecological tissues. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999, 43, 148, 51.
- Odds F. Candidosis of the Genitalia. In: Candida and Candidosis: a Review and Bibliography. 2nd ed. Ed. Odds F. London: Bailliere Tindall, 1988, 124-135.



## Leczenie ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.

32. Patel D, Gillespie B, Sobel J, [et al.]. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190, 644-653.
33. Pirotta M, Gunn J, Chondros P. „Not thrush again” Womens’s experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *Med J Aust.* 2003, 179, 43-46.
34. Pitsouni E, Iavazzo Ch, Falagas M. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 198, 153-160.
35. Reef S, Levine W, McNeil M, [et al.]. Treatment options for vulvovaginal candidiasis: 1993. *Clin Infect Dis.* 1995, 20, Suppl. 1, S80-S90.
36. Rees T, Phillips R. Multicenter comparison of one-day oral therapy with fluconazole or itraconazole in vaginal candidiasis. *Int J Gynecol Obstet.* 1992, 37, 33-38.
37. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące leczenia drożdżakowych zakażeń sromu i pochwy. *Ginekol Dypl.* 2008, 2, 75-77.
38. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące leczenia drożdżakowych zakażeń sromu i pochwy u kobiet. W: *Uroginekologia Praktyczna*. Red. Rechberger T. Lublin: *Bifolium*, 2007.
39. Rigg D, Miller M, Metzger W. Recurrent allergic vulvovaginitis: treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 162, 332-336.
40. Rogers T. Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact? *Int J Antimicrobial Agents.* 2006, 27, Suppl 1, S7-S11.
41. Rosa F, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol.* 1987, 69, 751-755.
42. Rosedale N, Browne K. Hyposensitisation in the management of recurring vaginal candidiasis. *Ann Allergy.* 1979, 43, 250-253.
43. Rubin P, Wilton L, Inman W. Fluconazole and pregnancy: results of a prescription event-monitoring study. *Int J Obstet Gynecol.* 1992, 37, 25-27.
44. Say P, Jacyntho C. Difficult-to-manage vaginitis. *Clin Obstet Gynecol.* 2005, 48, 753-768.
45. Schutze G. Antifungal agents for the treatment of systemic mycoses. *Sem Pediatr Infect Dis.* 2001, 12, 216-253.
46. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. Recommendations and Report. *MMWR.* 2006, 55, 1-100, <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf>
47. Sobel J. Vaginitis. *N Engl J Med.* 1997, 337, 1896-1903.
48. Sobel J, Wiesenfeld H, Martens M, [et al.]. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004, 351, 876-883.
49. Sobel J, Chaim W, Leaman D. Recurrent vulvovaginal candidiasis associated with long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1998, 88, 704-706.
50. Sobel J, Faro S, Force R, [et al.]. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostics, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 178, 203-211.
51. Sobel J, Lundstrom T. Management of candiduria. *Curr Urol Rep.* 2001, 2, 321-325.
52. Sobel J. *Candida glabrata*: an important fungal pathogen for the 21 Century. *Clin Microbiol Newsletter.* 2001, 23, 171-176.
53. Sobel J. Management of asymptomatic candiduria. *Int J Antimicrobial Agents.* 1999, 11, 285-288.
54. Sobel J. Management of infections caused by *Candida glabrata*. *Curr Inf Dis Rep.* 2000, 2, 424-428.
55. Sobel J. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007, 369, 1961-1971.
56. Sojakova M, Liptajova D, Borovsky M, [et al.]. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia. *Mycopathologia.* 2004, 157, 163-9169.
57. Soni N, Wagstaff A. Fungal infection. *Curr Anaesth Crit Care.* 2005, 16, 231-241.
58. Sorensen H, Nielsen G, Olesen C, [et al.]. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol.* 1999, 48, 234-238.
59. Spinillo A, Carratta L, Pizzoli G, [et al.]. Recurrent vaginal candidiasis. Results of a cohort study of sexual transmission and intestinal reservoir. *J Reprod Med.* 1992, 37, 343-347.
60. Spinillo A, Colonna L, Piazzi G, [et al.]. Managing recurrent vulvovaginal candidiasis. Intermittent prevention with itraconazole. *J Reprod Med.* 1997, 42, 83-87.
61. Tomaszewski J. Estrogenoterapia dopochwowa – czy tylko dla kobiet po menopauzie? *Przeg Menop.* 2008, 3, 158-167.
62. Tomaszewski J, Miotła P. Biocenoza pochwy - rola probiotyków w uroginekologii. W: *Uroginekologia praktyczna*. Red. Rechberger T. Lublin: *Bifolium*. 2007, 149-153.
63. Tomaszewski J, Postawski K, Rechberger T. Kontrowersje dotyczące roli estrogenów w uroginekologii. W: *Uroginekologia praktyczna*. Red. Rechberger T. Lublin: *Bifolium*, 2007, 169-180.
64. Torgerson R, Marnach M, Bruce A [et al.]. Oral and vulvar changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006, 24, 122-132.
65. Vensel H. Fluconazole: a valuable fungistatic. *Prim Care Update Ob Gyns.* 2002, 9, 181-183.
66. Ventolini G, Baggish M. Post-menopausal recurrent vaginal candidiasis: effect of hysterectomy on response treatment, type of colonization and recurrence rates post-treatment. *Maturitas.* 2005, 51, 294-298.
67. Ventolini G, Baggish M. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol News.* 2006, 28, 93-95.
68. Watson M, Grimshaw J, Bond C, [et al.]. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001, 4, CD 002845.
69. Woolley P, Higgins S. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Br J Clin Pract.* 1995, 49, 65-66.
70. Wróblewska M, Swoboda-Kopeć E, Rokosz A, [et al.]. Epidemiology of clinical isolates of *Candida albicans* and their susceptibility to triazoles. *Int J Antimicrob Agents.* 2002, 20, 472-475.
71. Young G, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, CD000225.
72. Yuzbasioglu D, Unal F, Yilmaz S, [et al.]. Genotoxicity testing of fluconazole in vivo and in vitro. *Mutat Res.* 2008, 649, 155-160.